

Fructosamine : possibilities and limitations in pregnant and non-pregnant subjects

Citation for published version (APA):

Salemans, T. H. B. (1990). *Fructosamine : possibilities and limitations in pregnant and non-pregnant subjects*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg.
<https://doi.org/10.26481/dis.19900216ts>

Document status and date:

Published: 01/01/1990

DOI:

[10.26481/dis.19900216ts](https://doi.org/10.26481/dis.19900216ts)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 8

Summary and conclusions

Ever since diabetes mellitus became treatable, control of therapy and course of the disease has been an important subject of study. As the disease is primarily characterized by glucose intolerance, the control parameter most widely accepted in clinical practice has been the intermittent evaluation of blood glucose concentration. However, both in healthy persons and in patients suffering from diabetes mellitus, glucose values may vary over a wide range throughout the day, particularly with respect to time and composition of meals. This implies that evaluation of the disease on the basis of blood glucose values alone is hampered; stringent standardization of glucose measurement conditions is necessary.

With the discovery that measurement of the glycated proteins could serve as an alternative to repeated glucose measurements, a method free of interference by short-term fluctuations in glucose concentration was evolved. The concentration of glycated proteins in the patient's blood has been found to provide a reliable estimate of the average glucose concentration over the preceding weeks. In fact, the measurement of one of these glycated proteins, the glycated haemoglobin (HbA₁), is nowadays commonly used in the monitoring of glycaemic control.

Several years ago, the measurement the glycated serum proteins also became interesting for the glycaemic control in diabetics, particularly with the introduction of the highly practicable 'fructosamine assay'. HbA₁ and fructosamine measurements were found to be complementary to each other rather than alternatives, a direct consequence of their different half-lives. The fructosamine concentration serves as an indirect estimate of the mean glucose concentration over a preceding period of 1-3 weeks, whereas the HbA₁ concentration reflects the average glucose level over a period of 6-10 weeks.

The study described in this thesis was designed to evaluate the possibilities and limitations of fructosamine as an estimate of the glycaemic status in various clinical conditions. If appropriate, fructosamine data were compared with HbA₁ values.

In chapter 1 a general introduction is given on the importance of glycaemic control and the methods employed for its assessment in both pregnant and non-pregnant subjects.

In chapter 2 the literature on non-enzymatic glycation of proteins is reviewed. In the first part of this chapter some chemical aspects of the non-enzymatic glycation of proteins are described. The second and third parts focus on non-enzymatic glycation of haemoglobin (HbA₁) and non-enzymatic glycation of serum proteins. With

respect to the latter, extra emphasis is put upon its measurement by the fructosamine assay. In the last part of this chapter, the non-enzymatic glycation of proteins other than haemoglobin and serum proteins is discussed. It is stressed that enhanced non-enzymatic glycation may interfere with many physiological processes in the body, for instance through the accelerated formation of irreversible glycation end products in vessel walls. This phenomenon may play an important role in the pathogenesis of most long-term diabetic complications.

In chapter 3 the principles and characteristics of the fructosamine assay are evaluated. The intra- and inter-assay variations were very low. The fructosamine concentration of serum that had been stored at -20°C for an extended period appeared to be stable for at least one year and its use as a (secondary) standard with proper matrix is recommended.

In 103 non-diabetic patients the relation between fructosamine and serum proteins was studied. The serum fructosamine concentration correlated with the albumin and total serum protein concentration. A decrease in albumin by 1 g/l was paralleled by a fall in the fructosamine concentration by 0.026 mmol/l. Because of the small adjustment (1% per gram albumin), correction of the fructosamine concentration is only recommended when the serum albumin concentration differs by more than 10 g/l from the reference value.

In addition, it was confirmed that the fructosamine concentration does not change in response to short-term glucose fluctuations, such as occur during the OGTT. Blood for fructosamine measurement can therefore be sampled irrespective of the time of previous meals.

For the purpose of evaluating quality of glycaemic control, the value of fructosamine measurement is compared with that of HbA_1 in chapter 4. In 180 elderly non-insulin dependent diabetics (NIDDM) a correlation was found between the glucose concentration 2 hours after breakfast on the one hand, and fructosamine and HbA_1 concentrations on the other. In this study, the fructosamine concentration correlated also with the HbA_1 concentration. The correlation between fructosamine and the other two variables did not improve by correcting the fructosamine concentration for the albumin concentration. From these data and those reported in the literature reviewed it was concluded that in NIDDM subjects fructosamine measurement is an attractive alternative to HbA_1 determination, particularly when glucose control is to be evaluated over a preceding period of up to 4 weeks.

In chapter 5 the value of fructosamine and HbA_1 measurement as screening and diagnostic tests for impaired glucose tolerance, diabetes mellitus and gestational diabetes is described. Glucose tolerance was tested by 75 g OGTTs. In a group of 312 non-pregnant patients suspected of diabetes mellitus, the fructosamine and HbA_1 concentrations were higher in patients with impaired glucose tolerance or diabetes mellitus than in patients whose glucose tolerance was normal. The value of fructosa-

mine and HbA_{1c} measurements as screening tests for impaired glucose tolerance and diabetes mellitus could be demonstrated by receiver operating characteristic curves. However, the diagnostic value of these tests for impaired glucose tolerance or diabetes mellitus was disappointing.

In a group of 250 pregnant patients suspected of gestational diabetes, it was demonstrated that both fructosamine and HbA_{1c} measurements lacked screening and diagnostic power with respect to gestational diabetes.

The patterns in fructosamine and HbA_{1c} concentrations throughout pregnancy are reported in chapter 6. In 276 patients with a normal OGTT in pregnancy, a small but significant decrease in fructosamine was observed. This change appeared to be attributable to a concomitant decrease in the albumin concentration. When the fructosamine concentration was corrected for the albumin concentration, the fructosamine concentration varied independently of gestational age. The decrease of the fructosamine concentration during pregnancy was so small that correction for albumin concentration or gestational age in the clinical setting seemed trivial.

In the course of pregnancy the HbA_{1c} concentrations as measured by two different techniques varied independently of the gestational age. Apart from that, the HbA_{1c} concentrations measured by the chromatographic column method (Biorad) were systematically higher than those measured with the electrophoretic method (Corning). It was demonstrated that glucose tolerance decreased during pregnancy, as indicated by an increase in the area under the OGTT-curve (+ 17%) and in the 2h OGTT glucose concentration (+ 24%). On the other hand, the fasting glucose concentration decreased by 10%. Balance between these two features with opposite effects on the concentration of glycated proteins may explain why fructosamine and HbA_{1c} concentrations in normal pregnancy change little.

In chapter 7 the value of fructosamine measurement in pregnancy for the prediction of hyperglycaemia-related adverse neonatal outcome and large-for-gestational-age (LGA) births is described. In 765 consecutive pregnant patients the birth weight ratio (BWR) was higher in the offspring of patients in whom fructosamine concentrations in pregnancy had been higher than 2.30 mmol/l. In the offspring of these patients the incidence of hypoglycaemia, hyperbilirubinaemia and respiratory distress syndrome was not increased.

Although the BWR did vary as a function of the fructosamine concentration, only 1.4% of the variation in BWR was attributable to variation in the fructosamine concentration; this contribution was clearly lower than that of influences such as smoking (10%), and weights of the infant's mother (6.5%) and father (2.8%). Analysing the results by receiver operating characteristic curves confirmed the limited screening value of fructosamine measurements for identifying patients who were to give birth to an LGA infant. It is concluded that in an unselected population fructosamine measurement is an insensitive method for predicting neonatal complications of maternal hyperglycaemia and LGA births.

A subpopulation of 175 patients from the original study sample was selected on the basis of clinical risk factors for gestational diabetes. The presence of these risk factors was reason to subject these women to a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT). In this selected population both the fructosamine concentration alone and the combination of fructosamine concentration and OGTT outcome had a poor screening value for patients whose offspring was destined to develop complications such as hypoglycaemia, hyperbilirubinaemia, or respiratory distress syndrome. The higher contribution of the fructosamine concentration to the variation in BWR in this subpopulation (5.8%) relative to that in the unselected population (1.4%) did not raise the independent screening value of the fructosamine measurement with respect to predicting LGA births. However, when fructosamine measurement was used in combination with the outcome of the OGTT, the predicting value for the subsequent birth of an LGA infant definitely increased.

In short, it is concluded that:

1. Fructosamine measurement is comparable to that of HbA_{1c} with respect to monitoring the recent glycaemic status in NIDDM patients.
2. Fructosamine and/or HbA_{1c} measurements have screening potential but no diagnostic value with respect to diabetes mellitus; the tests are insensitive as screening tests for gestational diabetes.
3. The fructosamine concentration increases the value of an OGTT for identifying pregnant patients with a higher likelihood of giving birth to an LGA infant.

Samenvatting en conclusies

Diabetes mellitus is een ziekte met als voornaamste kenmerk abnormale glucoseconcentraties in het bloed van de patiënt. Bepaling van de hoogte van de glucoseconcentratie is daarom een belangrijke maatstaf voor de beoordeling van de therapie en het verloop van de ziekte. Bij gezonde personen, maar vooral bij patiënten met diabetes mellitus kan de glucoseconcentratie binnen een kort tijdsbestek (uren) flink schommelen. Deze schommelingen zijn met name gerelateerd aan het tijdstip en de samenstelling van de maaltijden. Het glucosegehalte van het bloed is daarom alleen bruikbaar als parameter bij het beoordelen van behandeling en beloop van de ziekte als de meting ervan onder streng gestandaardiseerde condities plaatsvindt.

Met de ontdekking van de mogelijkheid om het gehalte van niet-enzymatisch geglyceerde eiwitten te gebruiken als maatstaf voor de gemiddelde glucoseconcentratie in de voorafgaande periode (weken), kwam een parameter voor glucoseregulatie ter beschikking die onafhankelijk is van kortdurende schommelingen van het glucosegehalte. Van de bepalingen van geglyceerde eiwitten is die van geglyceerd haemoglobine (HbA_1) als eerste praktisch toegepast. De HbA_1 -bepaling wordt tegenwoordig veel gebruikt voor de beoordeling van de glucoseregulering op langere termijn.

Sedert enkele jaren is er ook belangstelling voor de beoordeling van het gemiddelde glucosegehalte met behulp van de concentratie geglyceerde serum eiwitten, chemisch aangeduid als fructosamines. Hiermee kan de glucoseregulering op middellange termijn worden beoordeeld. Deze methode werd des te meer populair toen het mogelijk werd het gehalte te bepalen met de geautomatiseerde, eenvoudige en goedkope "fructosamintest". Omdat het fructosaminegehalte een maat is voor de gemiddelde glucoseconcentratie van de voorafgaande 1-3 weken en het HbA_1 -gehalte een maat is voor de gemiddelde glucoseconcentratie van de voorafgaande 6-10 weken, kunnen de tests als complementair worden beschouwd.

Het onderzoek dat in dit proefschrift is beschreven had als doel de mogelijkheden en beperkingen van de fructosaminebepaling, als maat voor het gemiddelde glucosegehalte, te evalueren in verscheidene klinische omstandigheden waar een veranderd glucosemetabolisme een rol speelt, zoals bij diabetes mellitus en bij verminderde glucosetolerantie tijdens de zwangerschap. De resultaten van de fructosaminebepalingen werden meestal vergeleken met die van HbA_1 -metingen.

In hoofdstuk 1 wordt in een algemene inleiding het belang van glucoseregulering besproken bij zowel zwangeren als niet-zwangeren. Tevens worden de methoden beschreven waarmee de glucoseregulatie geëvalueerd kan worden.

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven van literatuur die betrekking heeft op niet-enzymatische glycering van eiwitten. Na een korte bespreking van enkele chemische aspecten van de reactie tussen suikers en eiwitten wordt met name aandacht besteed aan de niet-enzymatische glycering van haemoglobine en serum eiwitten.

Meer in het bijzonder wordt de bepaling van geglyceerde serumeiwitten met de fructosaminetest besproken. In het laatste deel van dit hoofdstuk wordt ingegaan op de niet-enzymatische glycering van andere eiwitten. Uit de literatuur blijkt dat toegenomen niet-enzymatische glycering van eiwitten door verhoogde glucoseconcentraties diverse fysiologische processen in het lichaam nadelig beïnvloedt en dat bijvoorbeeld in de vaatwand de vorming van irreversibele eindproducten van glycatie wordt versneld. Het leidt geen twijfel dat de niet-enzymatische glycatie van eiwitten centraal staat in de pathogenese van de meeste chronische complicaties van diabetes mellitus.

In hoofdstuk 3 worden eigen onderzoeken met betrekking tot het principe en de kenmerken van de fructosaminetest beschreven. De intra- en interrun variaties waren laag. Tevens bleek dat het fructosaminegehalte van diepgevroren serum gedurende tenminste een jaar stabiel was; bij -20°C bewaard zogenaamd "poolserum" is daarom een goede (secundaire) bepalingstandaard.

De invloed van het serumeiwitgehalte op de fructosaminevorming werd bij 103 niet-diabetische patiënten onderzocht. Het fructosaminegehalte bleek te correleren met zowel het albumine- als het totale serumeiwitgehalte. Een albumine daling van 1 g/l ging gepaard met een daling van het fructosaminegehalte met 0.026 mmol/l. In de praktijk is correctie van de fructosamineconcentratie voor de albumineconcentratie, in verband met de relatief kleine aanpassing (1% per gram albumineverschil) en het ermee invoeren van een nieuwe variabele met een extra bepalingssonauwkeurigheid (albumine), alleen zinvol wanneer de albumineconcentratie meer dan 10 g/l van de referentiewaarde afwijkt.

Voorts werd bevestigd dat het fructosaminegehalte onafhankelijk is van snelle en soms sterke variaties van de glucoseconcentratie zoals die optreden na glucosebelastings bij een orale glucosetolerantie test (OGTT). Bloed voor de fructosaminemeting kan daarom, in tegenstelling tot bloed voor glucosebepaling (en sommige HbA_{1c}-bepalingen), onafhankelijk van het tijdstip van de maaltijd worden afgenomen; analyseresultaten worden niet erdoor beïnvloed.

De waarde van de fructosaminemeting als parameter voor de controle van de glucoseregulering wordt in hoofdstuk 4 vergeleken met die van de HbA_{1c}-bepaling. Bij 180 patiënten met niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus werd een goede correlatie gevonden tussen de glucoseconcentratie 2 uur na het ontbijt enerzijds, en het fructosamine- en HbA_{1c}-gehalte anderzijds. De fructosamine- en HbA_{1c}-gehalten waren ook met elkaar gecorreleerd. De mate van correlatie werd niet versterkt door correctie van het fructosaminegehalte voor de albumineconcentratie. Aan de hand van deze resultaten en gegevens uit de literatuur wordt geconcludeerd dat voor de controle van de glucoseregulering gedurende de aan de bloedafname voorafgaande 4 weken, het fructosaminegehalte een goed alternatief is voor het HbA_{1c}-gehalte bij patiënten met niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus.

De waarde van de fructosamine- en HbA_{1c}-meting als screenings- en diagnostische test voor verminderde glucosetolerantie, diabetes mellitus en zwangerschapsdiabetes werd onderzocht en beschreven in hoofdstuk 5. Bij een groep van 312 patiënten, verdacht van diabetes mellitus, werd de 75 g OGTT (WHO criteria) gebruikt als standaard-test voor de bepaling van de glucosetolerantie. Bij patiënten met verminderde glucosetolerantie of diabetes mellitus werd een significant hoger fructosamine- en HbA_{1c}-gehalte gevonden dan bij patiënten met een normale glucosetolerantie. Door analyse van de gegevens met "receiver operating characteristic curves" kon worden aangetoond dat de fructosamine- en HbA_{1c}-bepaling een zekere screeningswaarde hebben voor verminderde glucosetolerantie en diabetes mellitus. De tests bleken echter ongeschikt te zijn als diagnostische methoden voor verminderde glucosetolerantie of diabetes mellitus.

Bij een groep van 250 zwangere patiënten bleek noch de fructosamine- noch de HbA_{1c}-bepaling van waarde te zijn als screenings- of diagnostische test voor zwangerschapsdiabetes. Bij deze conclusies speelt uiteraard ook de soms niet eenduidige uitslag van de OGTT een rol.

In hoofdstuk 6 wordt de invloed van de zwangerschap op het fructosamine- en HbA_{1c}-gehalte beschreven. In een groep van 276 patiënten met een normale OGTT werd in het verloop van de zwangerschap een kleine doch significante daling gevonden van het fructosaminegehalte. Deze verandering kon verklaard worden door de met haemodilutie gepaard gaande daling van het albuminegehalte tijdens de zwangerschap. Na correctie van het fructosaminegehalte voor het albuminegehalte bleek het (gecorrigeerde) fructosaminegehalte niet meer significant te veranderen met de zwangerschapsduur. Overigens was de daling van het fructosaminegehalte tijdens de zwangerschap zo klein, dat correctie voor zwangerschapsduur of albuminegehalte in de dagelijkse praktijk van de klinische geneeskunde overbodig is.

Het HbA_{1c}-gehalte, gemeten met twee verschillende methoden, veranderde niet in het verloop van de zwangerschap. Wel waren de HbA_{1c}-gehalten die bepaald werden met een chromatografische kolommethode (Biorad) steeds hoger dan die welke gemeten werden met een electrophoretische methode (Corning).

In het verloop van de zwangerschap bleek er een daling op te treden van de glucosetolerantie, gemeten aan een toename van de oppervlakte onder de OGTT curve met 17% en een stijging van de 2-uurs glucosewaarde van de OGTT met 24%. Daarentegen daalde de nuchtere glucosewaarde met 10%. Tijdens de normale zwangerschap zal een evenwicht tussen deze twee mechanismen, die een tegengesteld effect hebben op de gemiddelde glucose concentratie, resulteren in stabiele fructosamine- en HbA_{1c}-gehalten.

Voorts werd onderzoek verricht naar de waarde van de fructosaminebepaling in de zwangerschap voor het opsporen van patiënten van wie de pasgeborenen complicaties krijgen die gerelateerd zijn aan verhoogde glucosespiegels bij de moeder. De resultaten zijn vermeld in hoofdstuk 7. In een populatie van 765 zwangeren bleek de

“birth weight ratio” (BWR, relatieve geboortegewicht) significant hoger te zijn bij pasgeborenen van patiënten met een fructosaminegehalte in de zwangerschap boven 2.30 mmol/l. De incidentie van hypoglycaemie, hyperbilirubinaemie en het respiratory distress syndroom was bij de pasgeborenen van deze patiënten niet verhoogd. Ondanks het feit dat de BWR varieerde met het fructosaminegehalte, kon slechts 1.4% van de variatie in BWR verklaard worden door variatie in de fructosamineconcentratie. Veel groter was de invloed van roken door de moeder op de variatie in BWR (10%). Ook het gewicht van de moeder (6.5%) en vader (2.8%) van het kind droegen bij tot de variatie in BWR. De beperkte waarde van de fructosaminebepaling voor het vroegtijdig opsporen van zwangeren die een kind met een overgewicht zouden krijgen, werd bevestigd door analyse van de gegevens met “receiver operating characteristic curves”. Geconcludeerd wordt dat de fructosaminebepaling in een niet-geselecteerde populatie een te ongevoelige methode is om overgewicht en/of complicaties bij de pasgeborene te voorspellen die het gevolg kunnen zijn van verhoogde glucosespiegels bij de moeder.

Nader onderzoek werd nog gedaan bij 175 patiënten uit de oorspronkelijke populatie van 765 zwangeren. Zij werden geselecteerd op basis van klinische risico-factoren voor zwangerschapsdiabetes en bij hen werd een OGTT verricht. In deze geselecteerde populatie bleek het niet mogelijk op basis van het fructosaminegehalte alleen, noch met de combinatie van fructosaminegehalte en resultaat van de OGTT patiënten op te sporen waarvan de pasgeborenen hypoglycaemie, hyperbilirubinaemie of het respiratory distress syndroom ontwikkelden. Ondanks een hogere bijdrage van het fructosaminegehalte tot de variatie in de BWR in deze subpopulatie (5.8%) vergeleken met de bijdrage in de oorspronkelijke populatie (1.4%), verbeterde de voorspellende waarde van de fructosaminebepaling voor de geboorte van een kind met overgewicht niet. Echter bij combinatie van het fructosaminegehalte met het resultaat van de OGTT bleek de voorspellende waarde voor de latere geboorte van een kind met overgewicht duidelijk toe te nemen.

Samenvattend wordt het volgende geconcludeerd:

1. Voor de controle van de glucoseregulering gedurende de voorafgaande 4 weken bij patiënten met niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus is de waarde van de fructosaminebepaling gelijk aan die van HbA_{1c} .
2. De fructosamine- en/of HbA_{1c} -bepaling hebben wel screeningswaarde doch geen diagnostische waarde voor diabetes mellitus; de tests hebben geen screeningswaarde voor zwangerschapsdiabetes.
3. Het fructosaminegehalte tijdens de zwangerschap verhoogt de voorspellende waarde van de OGTT met betrekking tot de geboorte van een kind met overgewicht (LGA).